

[総論]

Ⅲ 認知症の予防と治療

櫻井 孝* 鳥羽 研二*

要旨 慢性腎臓病 (CKD) は認知能低下の独立した危険因子であることが明らかになってきた。認知症が合併すると CKD 管理は著しく困難となり、CKD の予後を左右する。CKD における脳障害の原因として、CKD の背景因子、腎障害に由来する因子、腎不全治療による因子がある。CKD での認知症治療では、貧血の是正、透析効率の改善など脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し、さらに認知症の原因疾患に基づいた治療が望まれる。CKD では虚血性病変の頻度が高く、脳血管障害を合併したアルツハイマー型認知症がより一般的で、両者の治療が必要となることが多い。CKD は長期にわたりさまざまな機序で脳を障害する。認知症予防を見据えた CKD の治療戦略が求められている。

(key point)

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) における認知症は脳血管障害の結果である、あるいはアルミニウム脳症が問題とされた時代もあった。しかし最近の研究では CKD は認知能低下の独立した危険因子であることが明らかになってきた^{1),2)}。透析患者の 16~38% に認知障害・認知症がみられ、生活の質のみならず生命予後を左右する。認知症が合併すると CKD 管理は著しく困難となるが、いまだ CKD における認知症診療に関するガイドラインはない。

2009 年の日本透析医学会からの報告では、透析患者で認知症の頻度は 9.8% とされる³⁾。高齢者、糖尿病性腎症、脳梗塞・脳出血の既往では認知症のリスクが高いという。維持透析の治療成績が向上したわが国において、認知症への対応は必須の課題である。

AD

VaD

本稿では、アルツハイマー型認知症 (AD)、脳血管性認知症 (VaD)

Key words CKD, 認知症, 治療, 予防

* 国立長寿医療研究センター

の薬物療法の原則と予防, CKD で注意すべき点をまとめた。

I. 認知症治療の原則

※この重要なポイント

- ④ CKD での認知症治療では, 貧血の是正, 透析効率の改善など, 脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し, さらに認知症の原因疾患に基づいた治療を行うことが望まれる。
- ⑤ 一般に認知症の治療は薬物治療のみでなく, より良い介護環境, 適切な介護・ケア・非薬物療法などのバランスの良い治療が大切である。

貧血の是正
透析効率の
改善

CKD における脳障害の原因として, CKD の背景となった因子 (年齢, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常, 教育など), 腎障害に由来する因子 (脳血管障害, 貧血, 炎症, 酸化ストレスなど), 腎不全治療による因子 (透析中の低還流, 脳浮腫など) が指摘される (表 1)。CKD での認知症治療では, 貧血の是正, 透析効率の改善など, 脳機能に影響を及ぼす要因を適正に管理し, さらに認知症の原因疾患に基づいた治療を行うことが望まれる。

バランスの
良い治療

一般に認知症の治療は薬物治療のみでなく, より良い介護環境, 適切な介護・ケア・非薬物療法などのバランスの良い治療が大切である。認知症の症状には中核症状と周辺症状があり, 中核症状は神経細胞の脱落により生じ, 程度の差はあれすべての認知症患者に認められる。一方, 周辺症状には精神症状や行動障害が含まれ, 患者によって認められる場合と認められない場合があり, 認知症の重症度とは関連しない。周辺症状は残存する神経細胞が障害に対して反応することによって引き起こされた症状である。適切なケアを行っても行動・心理症状が治まらない場合は薬物療法の対象となる。

表 1 CKD における認知症のリスク

一般的な危険因子	腎障害による危険因子	腎不全治療に伴う危険因子
・ 加齢	・ 低アルブミン血症	・ 透析中の低還流
・ 人種	・ 貧血	・ 脳浮腫
・ 低社会経済状況	・ 腎毒素	・ 血液粘稠, 血栓症
・ 低教育	・ 炎症	・ その他
・ 糖尿病	・ 酸化ストレス	
・ 高血圧	・ 血管の石灰化	
・ 脂質異常	・ 低ナトリウム	
・ その他	・ その他	

(Kurella Tamura, M., et al. : Kidney Int. 2011 ; 79 : 14-22²⁾ より抜粋)

II. アルツハイマー型認知症の薬物療法

◎ 2011年には日本でもドネペジル（アリセプト[®]）、ガランタミン（レミニール[®]）、リバスチグミン（リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®]）、メマンチン（メマリー[®]）が使用可能となり、4剤から選択する時代に入った。

ADでは記憶や学習に関与する脳内のアセチルコリンが減少し、脳全体の活動性が低下している（コリン仮説）。そこでアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼを阻害する薬剤が開発された。2011年には日本でもドネペジル（アリセプト[®]）、ガランタミン（レミニール[®]）、リバスチグミン（リバスタッチパッチ[®]、イクセロンパッチ[®]）が使用可能となり、さらに神経保護作用を有するメマンチン（メマリー[®]）を加えて4剤から選択する時代に入った。

4剤選択の時代

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の特徴を表2に示した⁴⁾。ドネペジルは軽度～高度アルツハイマー型認知症の進行抑制に効能がある。早期ADにおいてドネペジルの二重盲検試験では、治療開始時期が早ければ早いほど、AD患者の認知障害、介護負担や医療経済面でのベネフィットも大きかった。ドネペジルは低用量（3 mg/day）から開始し、1～2週間後に5 mg/dayに増量する。副作用である消化器症状が激しい場合には一定期間の減量、また胃酸の

表2 コリンエステラーゼ阻害薬の特徴

	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン
分類	ピペリジン系	フェナントレンアルカロイド系	カルバメート系
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリックモジュレーター	AChE/BuChE 阻害
可逆	可逆性	可逆性	偽非可逆性
用量 (mg/day)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)
用法 (回/day)	1	3	1
半減期 (hr)	70～80	5～7	10
代謝	肝臓 (CYP2D6, 3A4)	肝臓 (CYP2D6, 3A4)	非肝臓 (腎排泄)

AChE：アセチルコリンエステラーゼ、BuChE：ブチリルコリンエステラーゼ、nAChR：ニコチン性アセチルコリン受容体

〔日本神経学会監：認知症疾患治療ガイドライン，2010，93-95，医学書院⁴⁾より引用・改変〕

分泌亢進など逆流性食道炎様の症状（胸やけ）がみられる場合は、プロトンポンプ阻害薬や胃粘膜保護薬の併用が勧められる。一方、高度ADでは高用量（10 mg/day）の使用が推奨される。高度ADとは中核症状が進行した状態で、たとえば、入浴や着衣、トイレなどで直接的な介護が必要となる時期である。長谷川式簡易知能スケールやミニメンタルテストで10点程度が目安となる。

NMDA 受容体拮抗薬：メマンチンはグルタミン酸受容体の一つであるNMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体に拮抗して神経細胞を保護する薬剤である。興奮性伝達物質であるグルタミン酸が過剰に働くと神経細胞死につながり、メマンチンはその代謝経路を遮断する。米国ではドネペジルとの併用の有効性も報告されている。おもに肝臓で代謝され腎排泄型の薬剤であり、高度腎機能障害では維持量を10 mg/dayとする。

III. 脳血管障害を合併したアルツハイマー型認知症・血管性認知症の治療

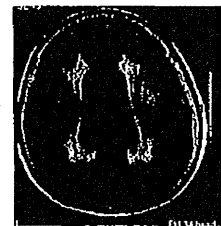
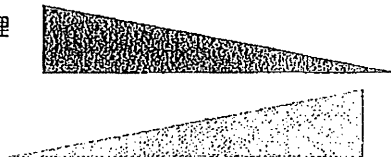
◎ 高齢者では、純粋なADやVaDは少数で、実際にはアルツハイマー型認知症と血管性認知症がさまざまな割合で混在している。

高齢者では脳の動脈硬化が進むため、小梗塞巣や虚血性変化がADで

(a) アルツハイマー型認知症と脳血管障害はさまざまな程度で混在する

アルツハイマー型認知症の病理
(老人斑や神経原線維変化)

脳血管障害
(脳梗塞や循環障害)



(b) 脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症の考え方

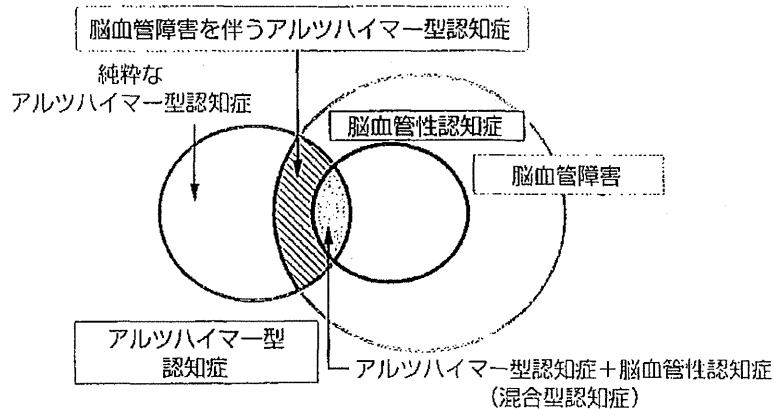


図1 アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症

両病変が混在

も出現する。逆に、VaDでも加齢とともに高頻度にβアミロイド沈着がみられ老人斑が出現してくる。つまり高齢者では、純粋なADやVaDは少数で、実際には両病変がさまざまな割合で混在している(図1a)。CKDでは虚血性病変の頻度は高く、脳血管障害を合併したADがより一般的である⁹⁾。AD、VaD、脳血管障害との関係を図1bに示した。

脳血管障害を伴うADの治療

脳血管病変が多発性に認められると、誤ってVaDと診断されているケースがしばしばみられる。脳血管障害を伴うADの患者が、ADとして治療されないケースが問題となる。

出血性病変への配慮

脳血管障害を伴うADの治療に関しては、基本的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与し、ニセルゴリン(サアミオン[®])、イブジラスト(ケタス[®])などの脳循環改善薬やシロスタゾール(プレタール[®])などの抗血小板薬を併用投与する。血液透析中の患者ではさらに出血性病変への慎重な配慮が求められる。CKDを合併した脳血管障害の治療については、『脳卒中ガイドライン2009』を参考にされたい¹⁰⁾。

IV. CKDにおける認知症の予防

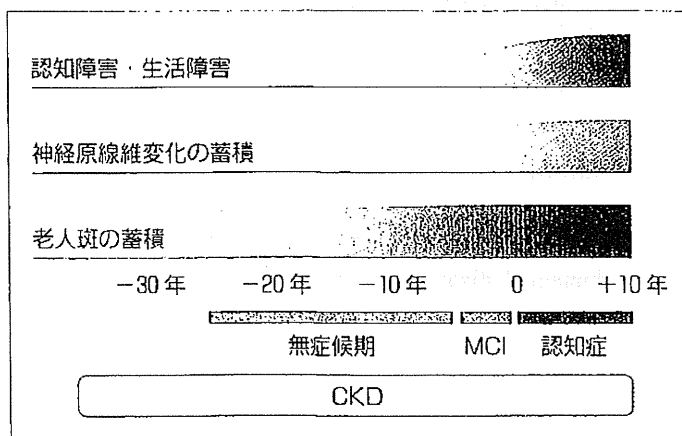
- ADは20~30年の経過を有する疾患であり、50歳頃から生活習慣、生活習慣病を改善することで、高齢になってADの発症を予防できる可能性がある。
- CKDは長期にわたり脳を障害する。認知症予防を見据えたCKDの治療戦略が求められている。

認知症のリスク因子

認知症のリスクとして年齢がもっとも大きい。ADのリスクとして、遺伝の関与は約60~70%、残りの30~40%は環境要因に依存するという。高血圧、耐糖能異常、脂質異常、メタボリックシンドロームは、VaDのみならずADの危険因子でもある。実際、降圧薬を内服することでADの新規発症が抑制されたとする大規模臨床試験の成績が報告さ

降圧薬の内服

図2 アルツハイマー型認知症の進展過程(仮説)



運動療法

れている。運動療法は認知症の発症予防、またいったん発症した認知症でも進展抑制効果が認められる。

MCI

最近、AD の概念が大きく変化している。AD は 70 歳以降に多く発症するが、脳内の神経病理的变化はその以前から進行している²⁾ (図 2)。AD では β アミロイドが大脳皮質に沈着し、続いて神経原線維変化が形成され、遂には神経細胞が変性脱落する。AD は記憶障害と大脳皮質機能の低下のために生活機能障害が生じることで診断される。しかし AD 早期には軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) といわれる記憶障害のみの病期があり、すでに老人斑、神経原線維変化の沈着、神経細胞死が生じている。最近の研究により、 β アミロイドの蓄積はさらにその数十年前から生じていることが明らかになってきた。つまり AD は 20~30 年の経過を有する疾患であり、50 歳頃から生活習慣、生活習慣病を改善することで、高齢になって AD の発症を予防できる可能性がある。CKD は長期にわたり脳を障害する。認知症予防を見据えた CKD の治療戦略が求められている。

文 献

- 1) Krishnan, A. V. and Kiernan, M. C. : Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2009 ; 5 : 542-551
- 2) Kurella Tamura, M. and Yaffe, K. : Dementia and cognitive impairment in ESRD : diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011 ; 79 : 14-22
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の実況 (2009 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 2011 ; 44 : 1-36
- 4) 日本神経学会 監 : 認知症疾患治療ガイドライン. 2010, 93-95, 医学書院, 東京
- 5) Martinez-Vea, A., Salvadó, E., Bardaji, A., et al. : Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006 ; 47 : 241-250
- 6) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン. 2009, 42-43, 協和企画, 東京

Chronic kidney disease (CKD) is a rapidly growing global health problem. It has been postulated that CKD is an independent risk factor for cognitive decline. Dementia in patients with CKD is associated with a high risk of death, dialysis withdrawal, hospitalization, and disability. There are a variety of risk factors for dementia related to CKD. These include shared risk factors, nephrogenic risk factors, and treatment associated risk factors. Cognitive changes in CKD more typically indicate a combination of Alzheimer's disease and vascular dementia. Preventive strategies targeting vascular risk factor modification and physical and cognitive activity have shown promise in the general population and may be reasonably extrapolated to the CKD population. Further studies are required to establish successful treatments or to prevent cognitive impairment associated with CKD.

Key words : chronic kidney disease (CKD), dementia, treatment, prevention

Summary

Preventative strategy and treatment of demented disorders in chronic kidney disease

Takashi Sakurai* and Kenji Toba*

* National Center for Geriatrics and Gerontology

日本臨牀 69 卷 増刊号 8 (2011 年 10 月 20 日発行) 別刷

認知症学 上

—その解明と治療の最新知見—

III. 臨 床 編

認知症の症候学 各論

手段的 ADL と基本的 ADL

鳥羽研二
町田綾子

木村紗矢香
神崎恒一

山田如子

III. 臨床編

認知症の症候学 各論

手段的ADLと基本的ADL

Instrumental ADL and basic ADL

鳥羽研二¹ 木村紗矢香² 山田如子² 町田綾子² 神崎恒一²

Key words : 手段的日常生活活動度(手段的ADL, IADL), 基本的日常生活活動度(基本的ADL), 認知症重症度, FAST, 長期予後

はじめに

認知症の診断基準は、アルツハイマー型認知症も脳血管性認知症も、‘社会的活動に支障がある’ことが診断要件に盛り込まれており、社会的活動を測定する身近なツールとして生活機能評価がある。生活機能評価には、認知機能やうつ、社会的韌帯なども含まれるが、本稿では、日常生活活動度(ADL)関連について述べる。

1. 認知症の診断基準に含まれる日常生活活動度

アルツハイマー型認知症の診断基準(DSM-IV)では、中核症状である短期記憶、長期記憶の障害があること、抽象思考、判断の障害、構

成力の障害、失語/失認/失行、性格変化のうち少なくとも1つが存在することとともに、社会生活、職業、対人関係の障害が存在することが診断の要件として定められているが、抽象的な表現のためわかりにくい。日常生活活動度と認知症の重症度に関する記述は、Functional Assessment of Staging in Alzheimer's Disease (FAST)¹⁾が、アルツハイマー型認知症に限定された重症度記述であるがわかりやすい(表1)。

後に詳述するが、下線のみつけたものは手段的日常生活活動度(手段的ADL)、ゴシック体下線部は基本的日常生活活動度(基本的ADL)に属するものである。買い物などが早期に阻害され、その後中等度になると基本的ADLの項目で複雑な行動である入浴や着衣などに軽度の自

表1 FAST(Functional Assessment of Staging in Alzheimer's Disease)

1. 正 常	
2. 年齢相応	
3. 境 界	新しい場所への旅行困難
4. 軽 度	過不足ない買い物, 家計, 行事の段取り障害
5. 中 等 度	買い物不能, 自動車運転危険, 入浴促し要, 適切な洋服選択介助
6. やや高度	a) 着衣失行, b) 入浴介助, c) トイレの水を流さない, d) 尿失禁, e) 便失禁
7. 最 高 度	a) 最大6語の言語, b) 一つの単語のみ理解, c) 歩行障害, d) 着座障害, e) 表情喪失, f) 混迷

¹Kenji Toba: National Center for Geriatrics and Gerontology 国立長寿医療研究センター ²Sayaka Kimura, Yukiko Yamada, Ayako Machida, Koichi Kozaki: Center for Comprehensive Care on Memory Disorders, Department of Geriatrics, Kyorin University, School of Medicine 杏林大学 高齢医学もの忘れセンター



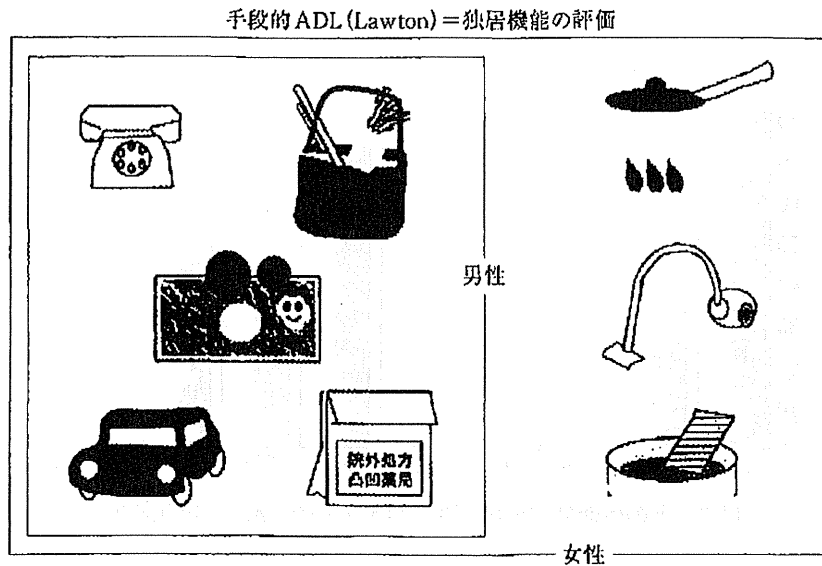


図1 手段的ADL(Lawton & Brody) 独居機能の評価

立低下がみられるようになり、やや高度になると、入浴や着衣の介助に加え、尿失禁が出現し、最高度になって初めて移動障害である歩行や姿勢の維持の障害が観察される。表1はアルツハイマー型認知症の進行を表しているため、認知機能と生活活動の乖離があった場合に、アルツハイマー型認知症以外の病態を示唆することもあり、有用な表であるといえる。

2. 早期発見のためにはどのような生活機能の低下に着目したらよいか

FASTに記載されていない生活項目でも、早期に異常が指摘されることが少なくない。手段的ADL(Lawton & Brody)²⁾は、独居機能に関連する買い物、金銭管理、交通機関の利用、服薬管理、電話の利用、料理、家事、洗濯の8項目である(図1)。

図1の手段的ADLは、男女共通のものとして、左上から電話、買い物、金銭管理、交通機関の利用、服薬管理、独居機能としては男女とも重要であるが、個体間で比較しうる場合性差を考慮する必要がある。炊事、家事、洗濯の合計8項目に分類される。

集団で比較する場合には、男性では料理、家事、洗濯をもととししない(できない)場合があ

り注意する。

杏林大学もの忘れセンター受診者697人で手段的ADLを測定し、早期に低下する項目を抽出した。更にCDR 0.5を満たし、MCIと診断された113人と、MMSEが20点以上の軽症認知症を対象に、MCIであることを従属変数として、総合的機能評価各項目[ADL(Barthel Index)、IADL、抑うつ(Geriatric Depression Scale)、意欲(Vitality Index)、認知機能(MMSE)]をMCIと認知症で評価し、各スケールが2群間で有意に異なるかを対応のないT検定を行うとともに、有意な項目については、年齢、性を強制注入したモデルにおいて多変量解析を行い、独立した危険因子を決定した。

外来で認知症またはMCI患者に行った手段的ADL検査では、買い物、料理、服薬管理が早期に低下しており、認知症の早期発見に役立つことを報告した³⁾(図2)。

更にMCI 113人との対比の検討から、男性では買い物、女性では料理ができないことが、初期認知症とMCIとの鑑別に役立つことが判明した⁴⁾。これらのオッズ比は5倍を超えており、80%以上の確率で、認知症をMCIと区別できることを意味する。

しかしながら、正常とMCIを手段的ADLの

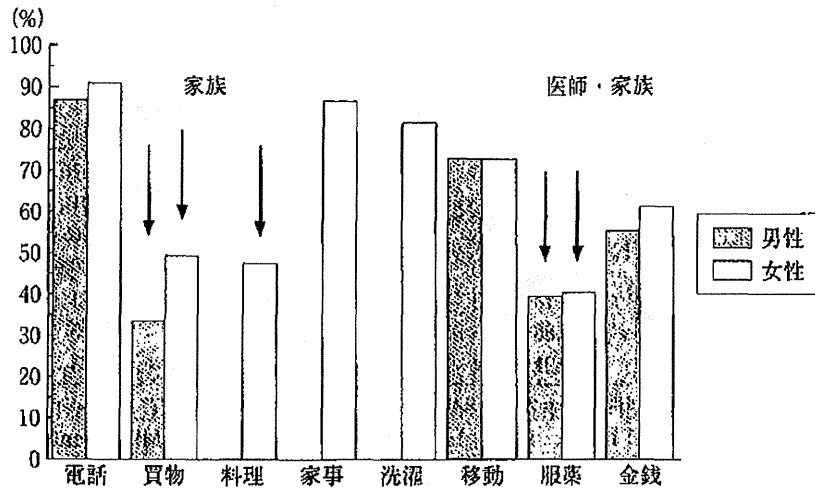


図2 どの生活自立手段が失われやすいか(IADL 項目別得点率)

Lawton & Brodyの配点で区別することは不可能で、各下位項目の配点を重みづけし再検討する必要がある。更に、料理にしても、作れる作れないといった二者択一ではなく、レパートリーや味つけの変化など、微細な変化が記述された事例の集積による研究(narrative based medicine)が求められている。

3. 中等度認知症に認められる生活機能障害

認知症が進行すると、ある日突然尿失禁が出現し、家族は狼狽することが少なくない。いったい泌尿器科の病気なのかどうかという不安の種にもなる。泌尿器科受診をして、切迫性尿失禁との診断で抗コリン剤が処方されることも少なくないが、アルツハイマー型認知症には不適切な薬剤も含まれていることに注意すべきであろう。認知症の自然経過かどうかは、FAST分類ではやや精密度に欠ける。著者らは、長谷川式簡易知能評価スケール(HDSR)と尿失禁の出現頻度を検討し、HDSR 10点で約半数が尿失禁となることを報告している³⁾。

4. 認知症の治療過程における生活機能の変化

認知症の長期予後を生生活機能を含めて調査した研究は我が国では見当たらない。著者らは、

認知症の経過を介護状況を含む総合的機能評価(CGA)を用い解析した⁵⁾。対象は杏林大学もの忘れセンター通院症例171人(78.0±6.1歳)で、男性57人(77.54±6.06歳)、女性114人(78.40±6.12歳)であった。測定項目は、日常生活機能：基本的ADL(Barthel Index)、手段的ADL(Lawton & Brody)を記録し、ほかにMMSEやADLに対する意欲(Vitality Index)で測定し、周辺症状(BPSD)は痴呆行動障害尺度(DBD)を用いて縦断的に記録し、解析した。平均観察期間：16カ月である。

1年未満の群64例の解析(平均観察期間8カ月)では、MMSE(20.16→20.23)、IADL(%) (62→57)、ADL(91→89)ともに有意な変化は認められなかった。一方、1年以上の群107例の解析(平均観察期間21カ月)では、MMSEは20.2から19.6と有意な低下ではない状態で、ADLの軽度ではあるが有意な低下(96→89)と、IADL(%)の著明な低下(70→53)を認めた(表2)。

認知機能より手段的ADLの変化がより鋭敏な指標として有用な可能性があり、今後認知症の日常診療で経過観察するうえで、健保採用が望まれる。

5. アルツハイマー型認知症の生活機能に対するドネペジルの効果

著者らは、軽症アルツハイマー型認知症でド



表2 生活機能各項目の変化量
(1年以上の観察群)

	初診時	最終	p 値
BRTL(100)	96.21±0.75	88.56±1.84	0.0001
IADL(100%)	70.29±2.37	52.60±2.98	<0.0001
MMSE(30)	20.19±0.45	19.56±0.56	0.3796
DBD(28)	5.68±0.40	6.58±0.48	0.1480
GDS(15)	5.13±0.33	4.09±0.31	0.0241
VITL(10)	8.88±0.15	8.43±0.16	0.0395
ZBI(88)	21.91±1.54	29.20±1.92	0.0034

n=107, 平均期間(月)=21.0±8.0.

BRTL: Barthel Index, IADL: Instrumental ADL, MMSE: Mini Mental State Examination, DBD: Dementia Behavior Disturbance Scale, GDS: Geriatric Depression Scale, VITL: Vitality Index, ZBI: Zarit Burden Interview.

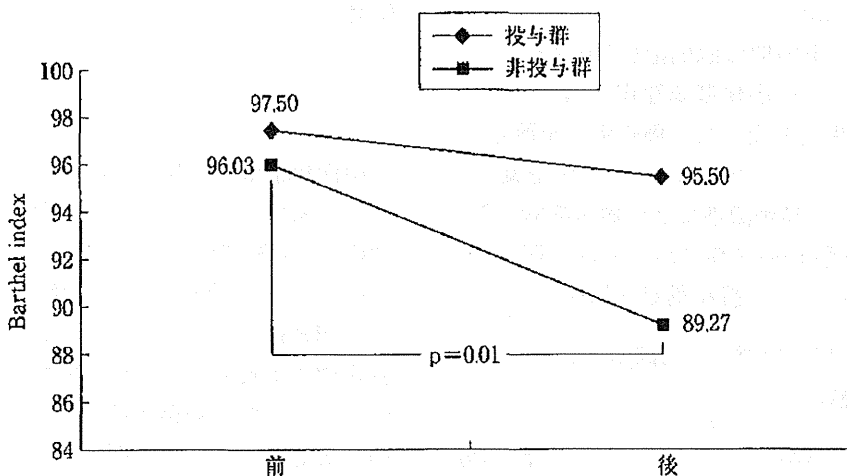


図3 ドネベジル投与による基本的ADL維持効果

ネベジル投与群と非投与群の1年後の経過をパラレル比較デザインを用い、投与開始前をベースラインとし、18人のアルツハイマー型認知症患者を、投与開始から平均投与日数328日の変化を記録した⁹⁾。基本的属性をマッチさせた、塩酸ドネベジルを服薬していないアルツハイマー型認知症患者47人を対照群とした。1年後には、投与群患者の基本的ADLは、対照群は有意な低下を認めたのに対し、投与群では有意差がなく、ドネベジル投与は、基本的ADLの維持に役立っている可能性が示唆された(図3)。

6. 周辺症状の生活機能に及ぼす影響

周辺症状(BPSD)は、介護負担の一番の決定

因子であるが、これらは外出や介護サービスの妨げになる可能性もあり、長期的には生活機能に影響があると予測されるが、これらの関連は明らかではなかった。

著者らは、杏林大学もの忘れセンター通院症例175人(男性73人、女性102人、平均年齢79.5±6.6歳)に関し、生活機能、認知機能、周辺症状をあわせて、平均期間16カ月での縦断解析を行った。介護負担の悪化には周辺症状の数の増加が関連していた。周辺症状の該当項目数の増減で2群(悪化群・不変群)に分け、各CGA項目について比較したところ、不変群は初診時と同じレベルに保たれていたのに対し、悪化群は基本的ADL、手段的ADL、意欲が有

意に悪化していた。これらより、周辺症状が悪化していると、生活自立機能や意欲も低下することが示された⁷⁾。認知症の治療にあたって、周辺症状の治療、対応の重要性を示唆するとともに、周辺症状の治療で生活機能を落とさないことが、治療の要点になることも示している。

7. 周辺症状に対する薬物療法と生活機能

非定型精神薬(リスペリドン、オランザピンなど)は、Cochraneの総説で、不随意運動の増加、転倒の増加などADL低下要因が増えるだけでなく、死亡率も増すため、興奮、不穏などが激しい場合の一時的投与以外には、アルツハイマー型認知症に対して投与すべきでないと結論づけている⁸⁾。

抑肝散は、中等度の認知症(アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症)において、基本的ADLを保持したまま、周辺症状を改善し⁹⁾、軽度の認知症においても手段的ADLを維持したまま、興奮、易刺激性などの周辺症状を改善した¹⁰⁾。抑肝散長期投与においては、家族の介護負担も改善しADL維持効果も期待される¹¹⁾。

8. 周辺症状に対する、非薬物療法と生活機能

認知症短期集中リハビリテーションは、軽度、中等度の認知症の周辺症状に高い効果をもつことが報告された¹²⁾。平均84.6±7.3歳、MMSE 19.5±4.9の軽症群203例に対するトライアル

では、対照群63例では、周辺症状は不変だったのに対し、短期集中リハビリテーション群(回想法、学習療法、運動療法、記憶訓練療法など)では、ものをなくす、昼間寝てばかりいる、介護拒否、何度も同じはなしを繰り返す、暴言、言いがかり、場違いな服装、無関心、昼夜逆転など、陽性症状にも、陰性症状にも、概日リズム障害にも有意な改善($p=0.05-0.001$)が認められ、同時に基本的ADL(Barthel Index)の改善を認めた。中等度の認知症に対する検証では、よりBPSD改善効果が大きく、ADLも維持された。

以上から、周辺症状に関する治療は、まず非薬物療法をファーストチョイスとすべきであり、安易な精神神経薬剤の投与に走るべきではないことを強く示唆する成績である。

おわりに

生活機能は、認知症の診断から、治療の成果まで、家族や本人にとってわかりやすく、説得力のある指標である。国立長寿医療研究センターの理念は「心と体の自立を促進する」ことであり、認知症の生活自立評価はこの理念を臨床で具現化する最も適したテーマである。時間がかかるばかりで、経過観察に実用性が乏しい心理検査を整理して、生活関連の検査を医療保険での検査に採用すべきときがきていると提言したい。



臨床編

■ 文 献

- 1) Sclan SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 4(Suppl 1): 55-69, 1992.
- 2) Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9: 179-186, 1969.
- 3) 鳥羽研二: 認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から. *日老医誌* 44: 305-307, 2007.
- 4) 小林義雄ほか: 認知症患者の総合的機能評価. 日本老年医学会関東甲信越地方会, 2005.
- 5) 山田如子ほか: 認知症例の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析による「もの忘れセンター」の効果と課題. 日本老年医学会総会, 2007.
- 6) 木村沙也香ほか: 塩酸ドネペジルの長期投与が周辺症状に及ぼす影響の検討. 第28回日本認知症学会, 2009.
- 7) 山田如子ほか: 認知症の高齢者機能評価を用いた縦断解析; 性別による比較検討. *日老医誌* 45(増刊号): 64, 2008.
- 8) Ballard C, Waite J: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and

- psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 25(1): CD003476, 2006.
- 9) Iwasaki K, et al: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 66(2): 248-252, 2005.
 - 10) Mizukami K, et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 12(2): 191-199, 2009.
 - 11) Machida A, et al: The effect of YGS(Yi-Gan-San) on BPSD and care burden of dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 47(3): 262-263, 2010.
 - 12) 老人保健健康推進事業助成 認知症短期集中リハビリテーションの実践と効果に関する検証・研究事業報告書(班長鳥羽研二), 2007, 2008.

特別講演

鳥羽先生のご専門は高齢者の老年医学ですが、認知症をはじめとして幅広く高齢者の医療に対してご造詣のある、大変ご高名な先生でいらっしゃいます。『老年学テキスト』を始めご著作も非常に多く、いろいろなご役職をされています。2000年4月より現職に就かれ、2006年11月からは大学附属病院のもの忘れセンター長を兼任をされています。
(高橋幸男)

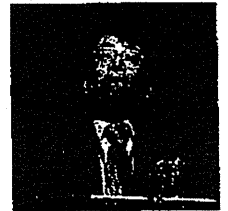
2. 3.

認知症への包括的アプローチ

穏やかに過ごすために

鳥羽研二

杏林大学医学部附属病院高齢医学教室教授
(現・独立行政法人国立長寿医療研究センター病院長)



私が勤めておりますもの忘れセンターは三鷹市にあります。外來のスペースは比較的広く、内科系の高齢医学だけではなく、神経内科、神経科、さまざまな職種の方が一緒にやっています。

診療目標は単純で、認知症の方が1日でも長く自宅で自立し穏やかな生活をするために、今現在認知症にいいと思われるサービスあるいは診断はすべて行うということです。

早期発見のために

通常、実は5年くらい前からもの忘れが始まって最近ひどくなってきたということで私たちの外來にみえます。もっと早く見つけられれば、認知症に対する理解が深まって、患者さんもご家族も幸せになる道筋をより早く見つけられるわけですから、早期発見が大切です。

ご家族が最初に気づいた認知症のエピソードは、すでにご承知かと思いますが、同じことを何度もたずねたり、物の名前が出ない、関心の低下、物のしまい忘れなどです。その頻度が3割くらいだったのが、外來には8

割、6割になってから来るというわけですから、この最初の時点で、本当に歳のせいだけなのか、病気がないかということを中心に心がけていくことが、まずは早期発見に役に立つわけです。

「あなたは同じ話を何度も繰り返しますか」ともの忘れの人に聞いても、「わしはそんなことはない」と言うだけなので、その代わりに聞いたらいようなことをいろいろ質問してみます。「昨晚何を食べましたか」とたずねてすらすら言えれば大丈夫ですけれども、それがなかなか思い出せないということになりますと、これは認知症の始まりということがあります。

生活の中では、身の回りのことができなくなってきました。男女とも買い物などが難しくなってきたり、メモなしでは何を買うのか忘れてたり、同じものを買ってきてしまったりします。女性の場合、料理で手の込んだことができなくてコンビニからお弁当を買ってきて食べるようになったというこ

早期発見 私の記憶は大丈夫？

- ① 物の名前が出ないことがある
 人の名前が出ないことがある

⇒ 思い当たれば②へ

- ② 昨日の夕食を言えない
 今日が何曜日なのか言えない
 孫の名前を全員言えない
 (男性) メモがないと買い物ができない
 (女性) 材料から料理ができない

⇒ 1つでも当てはまれば③へ

- ③ 同じことを何度もたずねる
 以前あった興味や関心の低下
 物をなくす、物のしまい忘れ

⇒ 1つでもあればより詳しい検査が必要！

とになると、これは認知症の疑いがあると思っていわけですね。

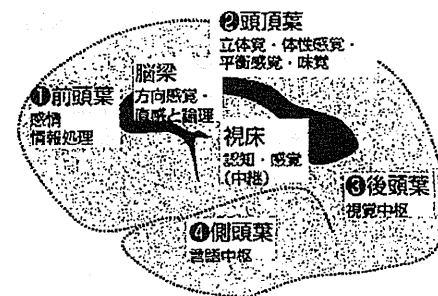
それからお薬がいっぱい余っているとか、本当はまだ1カ月分はあるはずなのにもう足りなくなっているということがあると、疑わしいということになります。そのほか、お風呂が嫌いになってくることが多いんです。昔は毎日入っていたのに週に2回くらいしか入らないということになると、これは少し怪しいと思っていいかもかもしれません。

脳の働きと認知症

認知症といってもいろいろなタイプがありますから、脳の働きは知っておく必要があります。

頭の前の方を前頭葉、頭のとっぺんを頭頂葉と言います。後ろの方は後頭葉、脇にあるのは側頭葉です。役割が違ってまして、前頭葉は、感情処理と目や耳や鼻から入ったすべての刺激を情報処理する非常に重要な器官です。頭頂葉は立体の感覚、頭の後ろの方には目の中枢がありますし、側頭葉には言葉の中枢があります。

① 前頭葉が障害されると、涙もろくなったり、怒



りやすくなったり、集中力が低下したり、意欲が低下するといったような症状が起こります。②頭頂葉では、道に迷う、図形が書けない、時計が読めないといった症状。③後頭葉ですと、レビー小体病といってパーキンソン病の親せきのような認知症があるんですが、変なものが見えたり、あるいは夜に夢見が悪くて突然起きて奥さんを殴ったり、敵が攻めてくると騒ぐ、というようなことが起こります。④側頭葉では、言葉が出なかったり物の名前が出ないというようなことがあります。

記憶が主体にやられるのがアルツハイマー病ですが、認知症にはさまざまなものがあるというわけで、単に集中力が低下したり涙もろくなっただけで認知症ではないと思っても、そうはいかない場合もあります。

うつによる認知症

認知症のなかには治る認知症がたくさんありますが、その典型的なものがうつによるものです。

あるご婦人がご主人が亡くなった後、認知症疑いの状態でいらっしゃいました。大変落ち込んでおられて、脳の画像を見ますと、前頭葉の血液の流れが非常に悪いということで、うつが強い。意欲は低下していませんけれども、集中力や認知機能の低下があるわけです。

お薬はなしで、取りあえずリラックスしてカラオケをやってくださいということで、1年後に来ていただきますと、記憶力は満点、うつも良くなって、頭の前の方の血の巡りも良くなっていました。ご主人が亡くなれば誰でもうつになります。時間という最大の薬、それから気晴らしのカラオケをやっただけで良くなるということですね。もちろん鑑別には、脳の画像で脳が縮んでいないことを確認することも大事です。

そのほか、お酒をしょっちゅう飲んでいるためにビタミンB1が不足している人がいまして、そのような方は記憶力が低下していますので、要注意です。

失行・失認・失語

認知症では記憶力の低下だけではなく、さまざまなことが起きてきます。

〈失行〉—わかりやすいところでは着衣失行といって、上手に洋服が着られなくなります。軽度から色のバランスのいい服を着られないとか、中等度では服を揃えてあげないと着られないということがあります。これは軽度でも難しくなるんですが、今まで結んでいたネクタイが結べなくなります。重くなると、ズボンの片側に足を2本入れたりしてパンツがはけないとか、セーターをかぶれないなど、さまざまなことが起こってまいります。

〈失認〉—久しぶりの同窓会で、同級生の顔はわかるんだけど名前が出てこないというのは誰しもあることですが、最後には子の顔を区別できないということになります。顔貌失認と言いますが、顔がわからなくなります。

〈失語〉—最初は固有名詞が出ないんですけども、だんだんあれを取ってそれを取ってと代名詞が多くなり、最後は7つの言葉しか出ないといったことになってきます。

認知症の症状、重いものは誰でもわかるんですけども、中くらいのもの、軽いものがあるといったことを知っておかないと、なかなか早期発見には役に立ちません。

認知症と身体の症状

認知症の中には、初期から身体の症状が現れるものがあります。例えば「トイレが近くなってきた」「水

こんな症状も
認知症の手がかり

トイレが近い
飲み物にむせる
つまずきやすい
音話ばかりする
涙もろくなる
元気が出ない
やせてきた

を飲むとむせる」「つまずきやすい」「人情もののドラマで涙腺が緩い」「昔のことばかり話し子どもにたしなめられる」「元気が出ない」「やせてきた」、このうち1つでも該当する人は、認知症に合併する症状ではないかということ疑ってみる必要があるわけです。

頭の中心部の神経のネットワークのところに小さな脳梗塞が起きてくる場合も多いんですが、それが非常に甚だしい場合をビンズワナー病と言いまして、歩行がおかしくなったり、トイレが近くなったり、嚥下障害が起きたり、場合によっては幻覚や妄想が出たりします。

ネットワークの中でも頭の前の方の血の巡りが特に悪くなると、脳の循環障害の共通の症状を持ちます。特に脳室の近くの循環障害がどのような症状と関係があるかを調べてみますと、嚥下障害、体重減少、振戦、震えたり、筋肉が固くなるようなパーキンソンの症状とか、幻覚、妄想、あるいは泌尿器科と関係がある頻尿や尿失禁、整形外科と思われるような歩行障害、つまずき、転倒といった障害が起こってきます。

このような病気の方は認知症に非常になりやすいし、場合によっては進み方も早いわけですね。したがってこのような症状は、認知症の1つの手がかりであるといえます。

発症を遅らせるために

認知症の促進因子として、遺伝的素因、社会経済的要因、加齢などがあります。遺伝素因と言っても ApoE というものしかなくて、重要性はそれほど高くないんですけれども、それは治せません。それから経済状態が悪いいろいろな要因ではけやすいといったデータもあるんですけれども、これもどうしようもありませんし、加齢もいたしかたありません。高血圧や生活習慣病、これはある程度防ぐことができますね。

防御因子として、高等教育、降圧剤、それから食事と運動があります。ここではそれらについて説明していきたいと思えます。

高血圧を治す

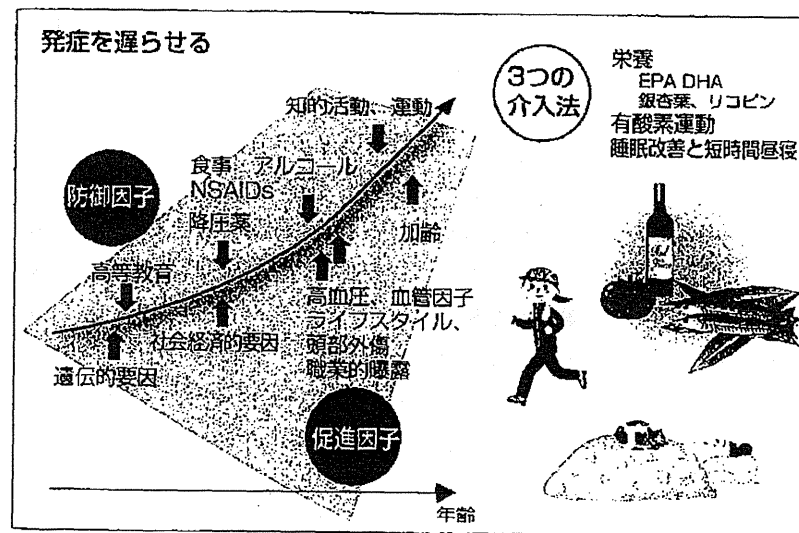
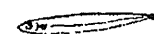
血圧は非常に重要視されています。収縮期といって、上の血圧は認知症になる危険が2倍、下の血圧は3.5倍もあって、おのおのを治すと、実際お薬を飲まないときよりも0.7と半分になります。高血圧がなくてお薬を飲まない人よりも、むしろ高血圧で飲む薬の効果によって良くなる可能性さえ出てきているといいます。それは言い過ぎかもしれませんが、高血圧はきちんと治す、治療するということが大事だということがわかっています。

魚をとる

日本人でまったくお魚をとらない人はいないでしょう。とらない人はだいたい5倍くらいなりやすいということです。お魚は大事だということ、これ

認知症の予防

30分以内の短い昼寝は認知症の予防になるといわれている



はほとんど知識として行き渡っていると思います。

ポリフェノール

フランスの赤ワインを飲むとほけるのが半分になるという論文が、初期にフランスのボルドーの方から出たんですが、そんな都合のいい話はなくて、実際はワイン、お茶、野菜、果物など、フラボノイド（ポリフェノールの1種）の含まれているものをしっかりとると半分くらいになるということです。日医大の植木先生などは、1日に紙パックの野菜ジュースを1つ飲めば、たくさんの野菜をとれなくなっても大丈夫だとおっしゃっていますし、私もだいたいそのように勧めています。

教育と仕事

大学までしっかり勉強した人は、神経細胞もネットワークを作りますからアルツハイマーが減ることがあります。しかし今さら大学に入るというのでもできませんから、自分で考えて行うというような仕事をする人は、既成のマニュアルで働く人よりもほげにくいといったこともあります。

結婚の効用

もっと重要なのは社会的なネットワークで、その典型的なのが結婚の効用ということです。未婚の人は2.7倍ほげやすいといわれています。結婚していて、子どもと週に1回以上会い友人とも頻繁に会う人は、結婚していない、友人とも会わない人に比べて、認知症の発症率が8分の1だということです。いかにコミュニケーションが大切であるかということです。

生活習慣病

生活習慣病との関係では、糖尿病が認知機能に悪いということがいわれています。甘いものや油っぽいものをいっぱい食べて脂肪肝になるような人もいけません。

食品添加物

アルツハイマーというのは、どうも同じようなところで同じような生活をしている人に増えるということで、いろいろな原因が考えられてきました。昔は魚をとらないからだといわれていましたが、2009年4月に発表された論文で、加工食品や保存食に含まれている硝酸塩やニトロサミンがいけないんじゃないかと。だからアフリカからアメリカに移住したブラックアメリカ人や、日本からハワイに行った人にアルツハイマーが多いんじゃないかといったようなことが、実はいわれているんです。

対策としては、食品添加物の入ったものをとらないとか、冷凍食品でチンした料理や何が入っているかわからない外食をやめたほうがいいということで、なるべく無添加の安全な食材を使って自分で料理して食べるといったことになると思います。

お薬の話

アルツハイマー病薬として、現在日本では塩酸ドネペジル（商品名：アリセプト）しか認められていませんが、海外ではコリンエステラーゼ阻害剤*が販売されています。脳神経の細胞の間の連絡係をしているアセチルコリンという物質が壊れないようにするのが、コリンエステラーゼ阻害剤です。

こうしたお薬を飲むと進行が抑えられますので、おむつのお世話になるのを2～3年遅らせることができるということになります。アルツハイマーということがわかったら、お薬で生活の質の低下を遅ら

*2011年より新薬として販売されている。詳細はp.13。

せることは可能ですし、非常に大事なことだと思います。

認知症治療薬と意欲の改善

意欲がなくなると、日常生活上いろいろ困ってくることになります。朝自分で起きてこないとか起こさないといけませんし、ごはんを食べなくなったり、トイレもちゃんと伝えてくれなくなると、介護が大変になります。さまざまな病気で意欲が落ちますけれども、脳血管障害や認知症といった頭の病気では、特に落ちやすいわけですね。

それでは、意欲が落ちるといというのは実際にどういう意味があるのでしょうか。意欲を10点満点で測る方法(表)はだいたい前に考えられたものですが、療養型病床での統計で、意欲が9~10点の人は1年半でも10人に1人くらいしか亡くなりません。意欲が1点ずつ下がるごとに早く亡くなっていて、2点以下では余命が半年もないという結果になっています。

意欲の指標 Vitality Index		
1) 起床	いつも定時に起床している	2点
	起こさないと起床しないことがある	1点
	自分から起床することはない	0点
2) 意志疎通	自分から挨拶する、話しかける	2点
	挨拶、呼びかけに対し返答や笑顔がみられる	1点
	反応がない	0点
3) 食事	自分から選んで食べようとする	2点
	うながされると食べようとする	1点
	食事に関心がない、まったく食べようとしない	0点
4) 排泄	いつも尿意便意を伝える/自分で排尿排便をする	2点
	時々尿意、便意を伝える	1点
	排泄にまったく関心がない	0点
5) リハビリ、活動	自ら参加を求める	2点
	うながされて向かう	1点
	拒否、無関心	0点
合計 = _____ 点 (10点満点)		

気持ちが切れると、やはり早く亡くなっていくということがわかります。

意欲の低下と脳の血流との関係を調べてみますと、前頭葉などどうつとも関係がある部分や、目の裏の部分で血の巡りが悪くなっていることがわかります。アリセプトを出しますと、頭の前の方の血の巡りが悪いところが大変良くなって、だいたい半年から1年の間記憶力が維持されます。これに伴って多くの人で意欲も上がっていきます。

ですから単にお薬で記憶力を良くするというよりも、意欲が向上して元気が出てきたときに、生活療法やさまざまな働きかけをする時期であるということ、私たちは知らなくてははいけません。このような時期にお薬だけに頼っていくと、アリセプトも効かんわいということになるわけですね。

根本治療薬の現実

アルツハイマー病の原因としてアミロイド仮説があります。仮説というのは原因がよくまだわかっていないということですが、アミロイドという物質を作る前の蛋白がいろいろなハサミで切れていきます。アルファというハサミで切れると問題ないんですが、ベータというハサミで切れて、ガンマというハサミで切れたときに、アミロイドベータという小さな蛋白が切り出されてきて、これが1つが2つ、2つが4つと倍数で増えて8つになるともう溶けなくなって頭に沈着して、それが神経細胞を壊すんだという仮説です。最近ではこの2つから4つの2人組と4人組に毒があるんだというようなことがいわれ

認知症ケアを考えるポイント

薬に頼るだけではダメ! 薬で意欲が向上したときに、さまざまな働きかけをすることが大切

ています。それならば、これらを溶かして体の外に出して、老人斑をなくすことがアルツハイマーの根本治療になるのではないかと、数年前まことしやかにいわれていましたけれども、結局、老人斑が全部取れても記憶力で見ると効果がゼロであるということがわかっています。老人斑は認知機能とは関係がないということです。

根本治療薬もだいぶ振り出しに戻ってきている可能性があるわけですが、だめだったということは実はほとんど報道されないんですね。本当はフォローしなくてはいけないのに、問題だと思えます。

脳を活性化する

神経というものは、お薬だけでは治りません。やはり刺激が必要です。

いろいろなものが検証されています。バーギースという人が、現在70歳ぐらいで、どういうことをやっていた人が認知症が進みやすいか、悪くなりやすいかということ調べた論文があります。

マジャンやオセロは原文ではテーブルゲームと書いてあるのを私が訳したのですが、これをやっている人は0.26倍、4分の1に減るということです。楽器演奏は0.31。ダンスは0.24倍。相手がいれば、これが一番よかったということですね。よく聞かれるのは「先生、散歩はどうでしょうか」。やらないよりはましだけど、ほとんど効果がなくて0.97倍です。私は筋力を鍛えるのに毎日階段を昇ったり自転車をこいだりしていますが、体には良くても頭には効果はないようです。

これらから言えることは、体を動かすと同時に、相手がいればコミュニケーションが必要なことをやると効果が高いということです。

任天堂DSとかいろいろな脳トレがありますが、それらは頭の血の巡りを増やします。前頭葉の感情面や眼窩面という意欲のところも血の巡りがどんどん良くなってきます。

脳というものは、どんなに歳をとっても使えば使うほど血の巡りが良くなって、それによって神経も発達するわけですね。使わないかぎり、いく

アルツハイマー認知症の予防 運動・活動

レジャー活動	認知症の発症危険度
マジャン・オセロ	0.26
読書	0.65
楽器演奏	0.31
クロスワードパズル	0.59
文筆	1.00
討論会参加	1.06
スポーツ・活動	
ダンス	0.24
家事	0.88
散歩	0.97
階段昇り	1.55
自転車	2.09
水泳	0.71
ゲームスポーツ	1.00
グループ訓練	1.18
子守り	0.81

らアリセプトを飲んでも、家でごろごろとくだらないテレビを観て寝ているばかりではまったくだめです。刺激を加えないといけません。

運動も大切

やはり家でごろごろしているのはよくなくて、きっちりと体を動かして運動をするということが大切です。特に70歳以上では、定期的に運動していると、していない人に比べて、もの忘れが予防されたり抑うつもよくなります。毎日むやみやたらにするのではなく、だいたい週に2日30～60分が一番よいようです。「月に1回のゴルフでどうでしょう